

氏 名	吉良 幸美
学 位 の 種 類	博士 (医学)
学 位 記 番 号	第 5570 号
学位授与年月日	平成 22 年 12 月 24 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 2 項
学 位 論 文 名	L-Carnitine suppresses the onset of neuromuscular degeneration and increases the life span of mice with familial amyotrophic lateral sclerosis (カルニチンは家族性 ALS モデルマウスの神経・筋変性の発症を遅延させ、寿命を延長する)
論文審査委員	主 査 教 授 井上 正康 副 査 教 授 切池 信夫 副 査 教 授 藤本 繁夫

論 文 内 容 の 要 旨

【目的】

本研究は、家族性筋萎縮性側索硬化症 (Familial Amyotrophic Lateral Sclerosis, FALS) の病態発症におけるミトコンドリア障害の関与とミトコンドリア保護作用を持つカルニチンの治療効果を検討することを目的として行った。

【対象】

C57BL/6J マウスにヒト型 G93A 変異 SOD1 を導入した FALS モデルマウス (FALS Tg)

【方法】

FALS Tg の発症前 (経口投与による持続的摂取) と発症 1~3 日後より (2 日毎に皮下注射) カルニチンを投与し、運動機能、寿命、脊髄および腓腹筋の酸化障害、アポトーシスおよび病理学的検討を行った。

【結果】

発症前治療開始群では発症が約 1 ヶ月遅延して約 1 ヶ月の延命効果がみられ、発症後治療群でも約 2 週間の延命効果が認められた。また、カルニチン治療群では筋細胞のアポトーシスや酸化障害が抑制されていた。

【結論】

カルニチンは、FALS Tg においてミトコンドリア障害を抑制し、運動機能を維持して寿命を延長させることが判明した。カルニチンは運動神経や骨格筋を障害する FALS の発症予防治療に有効である可能性が示唆された。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

筋萎縮性側索硬化症 (Amyotrophic Lateral Sclerosis: ALS) は、運動神経が特異的に障害される進行性神経変性疾患である。家族性 ALS (Familial ALS: FALS) の約 20% に Cu/Zn-Superoxide Dismutase (SOD1) の点突然変異が関与するが、その病態発症の分子機構は不明であり、治療法も確立されていない。本研究者は、正常 SOD1 が細胞質のみならずミトコンドリアやペルオキシゾームにも分布していること、および変異 SOD1 では両オルガネラへの結合性が低下していることを明らかにした。FALS ではミトコンドリア依存性の高い運動神経や骨格筋が障害されることから、ミトコンドリア局所での活性酸素代謝不全が病態の発症に関与する可能性が高い。これまでの研究結果よりミトコンドリア依存性の細胞死は長鎖脂肪酸の細胞毒性に起因する事、および脂肪酸を β 酸化によりエネルギーに変換する L-Carnitine が細胞死を抑制する事が判明したので、本研究者は FALS 病態発症におけるミトコンドリア障害の関与と L-Carnitine による治療効果を検討した。ヒト型変異 SOD1 を導入した FALS モデルマウス (G93A FALS Tg) を用い、病態発症前あるいは発症直後より L-Carnitine を経口投与 (50 mg/kg BW/day) し、Rota-Rod や平衡棒試験 (本研究者が開発) による運動機能評価、脊髄神経系と骨格筋のアポトーシスと病理組織学的および分子生物学的解析、および死亡率などを経時的に解析した。本マウスは約 6 ヶ月齢で運動障害を発症して 2~3 ヶ月後に死亡するが、発症前 (生後 4 ヶ月) より

L-Carnitine を投与開始した治療群では、発症が約 1 ヶ月遅延し、それに伴い約 1 ヶ月の延命効果が得られた。解析の結果、コントロール群で観察された骨格筋細胞の酸化障害やアポトーシスが著明に抑制されていた。発症後に L-Carnitine を投与開始した治療群でも著明な麻痺抑制効果と延命効果が認められ、ALS や FALS の病態発症後でも L-Carnitine 投与の治療効果が得られる可能性が示唆された。以上の結果より、L-Carnitine がエネルギー消費量の多い運動神経系や骨格筋を障害する ALS や FALS の予防治療に有効であることが示唆された。

ALS や FALS の分子病態機構の理解と新たな治療法の可能性を提唱した本研究の成果は、神経・筋関連病態の解明と治療法の開発に新たな方向性を与えるものであり、その医学的インパクトは極めて大きい。よって本研究者は、博士（医学）の学位を授与されるに値するものと判断された。